

⑪



CONFÉDÉRATION SUISSE

INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 689 109 A5

⑤① Int. Cl.⁶: A 61 J 003/00
A 61 K 009/00

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 01825/97

②② Date de dépôt: 30.07.1997

③⑩ Priorité: 14.08.1996 BE 09600696

②④ Brevet délivré le: 15.10.1998

④⑤ Fascicule du brevet
publiée le: 15.10.1998⑦③ Titulaire(s):
Boss Pharmaceuticals AG, Industriestrasse 28,
9303 Wittenbach (CH)⑦② Inventeur(s):
Andreas Bosshardt, Ebnetstrasse 25b,
9032 Engelburg (CH)⑦④ Mandataire:
Patentanwaltsbüro Feldmann AG, Kanalstrasse 17,
Postfach, 8152 Opfikon-Glattbrugg (CH)

⑤④ Procédé pour la fabrication de produits pharmaceutiques et produits pharmaceutiques ainsi obtenus.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé pour la fabrication de produits pharmaceutiques, de type gélule, comprimé, sachet, etc., par conditionnement de produits en granules et/ou en poudre, en appliquant des vibrations de type ultrasoniques au niveau de l'alimentation des produits en granules et/ou en poudre vers le dispositif mis en œuvre pour l'élaboration de ces produits pharmaceutiques. Le dispositif utilisé comprend un émetteur d'ultrasons prévu au niveau du dispositif d'alimentation des produits en granules et/ou en poudre vers le dispositif de conditionnement de ces produits pharmaceutiques. L'invention concerne enfin des produits pharmaceutiques obtenus au moyen d'un tel procédé.



Description

L'invention concerne un procédé en vue de la fabrication de produits pharmaceutiques, en particulier un procédé pour la conditionnement de produits pharmaceutiques sous forme de gélules, comprimés, pastilles, dragées, pilules, granules, sachets, etc. Dans la fabrication de tels produits il est notamment fait appel à des techniques de broyage, tamisage, mélange et granulage et à des techniques de dosage, compression, encapsulation, ensachage, etc. toutes bien connues en soi dans la profession. Il est fait référence à cet égard à des ouvrages généraux, tel que *Pharmaceutics. The science of dosage form design*, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, Edinburgh, London Melbourne and New York 1988.

Ainsi, pour la fabrication de gélules, de comprimés ou de sachets, les composants en poudre sont d'abord tamisés, mélangés et éventuellement granulés pour obtenir des grains plus grands ayant des propriétés rhéologiques meilleures. Ces poudres et granules ou granulats sont ensuite introduits dans l'entonnoir ou trémie de chargement des divers dispositifs mis en œuvre dans la fabrication proprement dite des gélules, comprimés ou sachets. La poudre ou le granulat arrive ensuite par l'intermédiaire de l'embouchure de la trémie au lieu où ces différentes formes galéniques sont élaborées ou remplies. Il est alors essentiel que la quantité de produit sortant par unité de temps de l'embouchure de la trémie soit précise et constante afin d'assurer un dosage exact par unité de prise. D'où l'importance cruciale d'une vitesse d'écoulement constante de la poudre ou du granulat.

Il a toutefois été constaté dans la pratique que cet écoulement est souvent perturbé par des phénomènes divers, difficilement contrôlables, tel que l'inclusion d'air entre les particules de poudre ou de granulat, le degré d'humidité des particules et leur agglomération, adhésion et cohésion ainsi que les frottements entre elles et par rapport aux surfaces de transport.

La présente invention a pour objet de remédier aux inconvénients rencontrés dans l'état de la technique actuelle en procurant un procédé nouveau pour la fabrication de produits pharmaceutiques de type gélules, comprimés, sachets, etc., et en offrant des produits pharmaceutiques de qualité améliorée.

Le procédé selon l'invention, destiné à conditionner des produits pharmaceutiques sous forme de gélules, comprimés, sachets, etc., par formulation de produits en granules et/ou en poudre, comprend l'utilisation de vibrations de type ultrasoniques, appliquées au niveau de l'alimentation des produits en granules et/ou en poudre au dispositif mis en œuvre dans l'élaboration de ces produits pharmaceutiques de type gélule, comprimé, sachet, etc. Les vibrations de type ultrasoniques peuvent en particulier être appliquées au niveau de la trémie d'alimentation d'une géluleuse, d'une comprimeuse, d'une sacheteuse, etc.

Le dispositif pour le conditionnement de produits pharmaceutiques de type gélule, comprimé, sachet, etc., utilisé pour la mise en œuvre de l'invention

comprend un émetteur d'ultrasons, prévu au niveau du dispositif d'alimentation des produits en granules et/ou en poudre vers le dispositif élaborant ces produits pharmaceutiques.

L'émetteur d'ultrasons est de préférence prévu au niveau de la trémie d'alimentation d'un dispositif de type géluleuse, comprimeuse, sacheteuse ou similaires. L'émetteur d'ultrasons peut par exemple être plongé dans le granulé présent dans ou chargé à la trémie d'alimentation de machines à fabriquer des gélules, comprimés, sachets, etc.

Il a été constaté que l'application de vibrations ultrasoniques au niveau de l'alimentation des produits en granules et/ou en poudre engendre une amélioration surprenante de la vitesse d'écoulement et des propriétés rhéologiques du granulé et/ou de la poudre.

Sans vouloir limiter la portée de cette invention par une explication théorique quelconque, il semblerait que les vibrations transmises dans le granulé et/ou la poudre permettent à chaque particule de prendre une place minimale, rendant ainsi le granulé et/ou la poudre plus compacte. Comme les vibrations sont également transmises sur la trémie elle-même, le granulé et/ou la poudre n'adhère pas aux parois et on obtient ainsi un granulé/une poudre compacte avec de très bonnes propriétés rhéologiques, dans lequel/laquelle l'essentiel de l'air excédentaire a disparu.

Les vibrations ultrasoniques semblent en outre provoquer une accélération du mouvement des particules au niveau de l'embouchure de la trémie, ce qui engendre un écoulement accéléré du granulé ou de la poudre.

Il en résulte une production plus uniforme et une homogénéité plus grande, tant en ce qui concerne les teneurs en produits qu'en ce qui concerne la texture. On obtient donc une bien meilleure qualité des produits finis à la sortie des appareillages de fabrication.

En fonction des différentes formes galéniques préconisées, la technique offre encore d'autres avantages:

En ce qui concerne les gélules, étant donné que la poudre est plus compacte à la sortie de la trémie, il est possible d'utiliser un format plus petit des gélules, tout en obtenant une teneur uniforme en principe actif;

pour les sachets, le principal avantage réside dans la teneur uniforme en principes actifs;

quant au comprimés, l'élimination de l'excès d'air inclus dans les granules (qu'ils soient traités «à sec» ou «humides») évite les graves problèmes de fissuration et d'éclatement des comprimés résultant de l'air emprisonné dans les granules/les poudres lors de la compression. Les comprimés obtenus sont plus solides et se brisent moins facilement.

Selon une particularité supplémentaire de l'invention, les vibrations ultrasoniques mises en œuvre ont de préférence une fréquence entre 15 et 50 kHz., plus particulièrement une fréquence de 25/40 kHz.

Les puissances mises en œuvre dépendent bien entendu de la dimension des équipement et des débits d'alimentation utilisés pour la production de

produits pharmaceutiques selon la présente invention. En général les générateurs d'ultrasons utilisés auront une puissance nominale de 1000 à 16 000 Watt. Les oscillateurs peuvent être de n'importe quel type commercialement disponible sur le marché, notamment du type submersible ou à plaques oscillantes.

D'autres particularités, caractéristiques et modes de réalisation préférés de l'invention seront mis en évidence au moyen des exemples décrits ci-dessous. Il est toutefois à noter que les détails spécifiques énoncés dans ces exemples ne constituent aucunement une limitation de la portée de l'invention telle que définie aux revendications qui suivent.

Exemple 1

Production de comprimés

Cet exemple décrit la production de comprimés POLYFLAM (POLYFLAM est une marque enregistrée appartenant à la firme Farmabel S.A.), de composition:

Natriumdiclofenac, Lactos, Anhydr., Cellulos. Microcrist., Amyl. Maydis, Magnes. Stearas, Silic. Dioxyd. Colloid., Cellulos. Acetylphthalas, Marcogol 6000, 01. Ricini, Opaspray Orange.

Tous les ingrédients du noyau sont passés à faible vitesse à travers un tamis n° 24 228; le diclofenac sodique et l'amidon de maïs sont mélangés dans un mélangeur biconique pendant 10 minutes. Ensuite on ajoute le lactose anhydre et la cellulose microcristalline au mélange obtenu et on mélange pendant 10 minutes. On ajoute le stéarate de magnésium et le dioxyde silicique colloïdal au mélange obtenu et on mélange pendant encore 10 minutes. C'est ce qu'on appelle «la granulation sèche». La poudre ainsi obtenue est introduite dans la trémie d'une comprimeuse de type B4 (25 stations) mise sur le marché par la société Monesty. On insère l'oscillateur submersible à ultrasons d'un appareillage de type ELMA MC dans cette poudre dans la trémie et on commence la fabrication de comprimés après 10 minutes. On obtient des comprimés de qualité exceptionnelle, possédant des caractéristiques de solidité nettement supérieures à celles obtenues selon l'état de la technique.

Exemple 2

Production de capsules

Cet exemple décrit la production de capsules DOXYTAB (DOXYTAB est une marque enregistrée appartenant à la firme Farmabel S.A.), de composition:

Doxycyclini hydrochloridum, Lactosum, Talcum.

La nature et le poids de chaque composant sont contrôlés avec précision. On pré-mélange l'hydrochlorure de doxycycline et le lactose dans un tamis vibrant; ensuite on introduit le tout dans un autogranulateur de type MP4 de la société Aeromatic AG, et on granule avec de l'eau. On retire le granulé et on le sèche à 40°C jusqu'à obtenir une humidité résiduelle d'une valeur de 1%. On ajoute le talc et on mélange. On passe ensuite le granulé dans un tamis vibrant. Le granulé ainsi obtenu est introduit

dans la trémie d'alimentation d'une géluleuse de type AZ30, mise sur le marché par la société Zanas. On introduit l'instrument à ondes ultrasons (oscillateur submersible d'un appareil ELMA MC) dans le granulé et on laisse agir les ultrasons pendant 10 minutes. Ensuite on met en route la géluleuse et on répartit le granulé dans les capsules. On obtient des capsules ayant un remplissage extrêmement dense, d'une homogénéité remarquable.

Exemple 3

Production de sachets

Cet exemple décrit la production de sachets DOXYTAB (DOXYTAB est une marque enregistrée appartenant à la firme Farmabel S.A., de composition:

Doxycyclini monohydratum, Marcrogoli-stearas 2000, Natrii-Carmellosum, «tutti frutti» aroma, sweet dry synthet. aroma, Erythrosine, saccharose. Le saccharose est passé au moyen d'un tamis oscillant.

On pré-mélange la doxycycline, le saccharose et l'arôme «sweet dry» au moyen d'un tamis vibrant. On introduit ensuite le tout dans un granulateur de type MP4 vendu par la société Aeromatic AG. On prépare la solution granulante en dissolvant le polyoxyéthylène, le saccharose et le colorant dans de l'eau préchauffée à 50°C. Après la granulation on sèche le granulé pendant 30 minutes dans un séchoir à 45°C. On tamise sur un filet muni de mailles de 0,95 mm de côté et on sèche à nouveau pendant 90 minutes. Le granulé est ensuite pré-mélange avec le carboxyméthylcellulose sodique et l'arôme «tutti frutti», et on tamise à nouveau. On mélange dans un tamiseur en V pendant 10 minutes. Le granulé ainsi obtenu est introduit dans la trémie d'alimentation d'une sacheteuse de type BMX/A-BMX de la société Bosch. L'outil à ondes ultrasoniques (oscillateur submersible d'un appareil ELMA MC) est introduit dans le granulé et maintenu en fonctionnement pendant 10 minutes. Le granulé est ensuite réparti dans les sachets. On obtient des sachets d'une homogénéité exceptionnelle.

Revendications

1. Procédé pour le conditionnement de produits pharmaceutiques particulièrement sous forme de gélules, comprimés, pastilles, dragées, pilules, granules ou sachets à partir de produits en granules et/ou en poudre, caractérisé en ce que des vibrations de type ultrasoniques sont appliquées au niveau de l'alimentation des produits en granules et/ou en poudre au dispositif mis en œuvre dans l'élaboration de ces produits pharmaceutiques.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les vibrations de type ultrasoniques sont appliquées au niveau de la trémie d'alimentation d'un dispositif de type géluleuse.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les vibrations de type ultrasoniques sont appliquées au niveau de la trémie d'alimentation d'un dispositif de type comprimeuse.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé

en ce que les vibrations de type ultrasoniques sont appliquées au niveau de la trémie d'alimentation d'un dispositif de type sacheteuse.

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les vibrations ultrasoniques ont une fréquence entre 15 et 50 kHz.

6. Produit pharmaceutique obtenu au moyen d'un procédé selon l'une des revendications précédentes.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65